

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Kinetische Analyse der Calcium-Kompartimente im Meerschweinchenherzen unter Variation der extracellulären Calciumionen-Konzentration

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen
vorgelegt von

Abbas Sadat-Khonsari
aus Teheran

Mainz 1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552610_0067

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

KINETISCHE ANALYSE DER CALCIUM-KOMPARTIMENTE
IM MEERSCHWEINCHENHERZEN UNTER VARIATION DER
EXTRACELLULÄREN CALCIUMIONEN-KONZENTRATION.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen
vorgelegt von

Abbas Sadat-Khonsari
aus Teheran

Mainz 1974



Fachbereichsdekan: Professor Dr. P. Klein

Referent: Professor Dr. R. Krebs

Korreferent: Professor Dr. U. Wollert

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Methode:	3
Versuchsanordnung	3
Versuchsdurchführung	6
Versuchsauswertung	9
Ergebnisse:	13
Mechanische Parameter	13
Wasser- und Elektrolytgehalt	15
⁴⁵ Ca-Kompartiment-Analyse	19
Diskussion	27
Literaturverzeichnis	33
Zusammenfassung	38
Lebenslauf	

E i n l e i t u n g

Aus zahlreichen Untersuchungen der letzten Jahre über den Calcium-Haushalt des Herzmuskels geht hervor, daß das celluläre Calcium anscheinend in verschiedenen subcellulären Verteilungsräumen vorhanden ist, wovon aber nur die Höhe der frei im Myoplasma vorhandenen Calciumionen die Stärke des Kontraktionsvorganges bestimmt (KAVALER 1959, 1962; LANGER et al. 1963; MORAD et al. 1968; NIEDERGERKE 1963; WINEGRAD et al. 1962; WOOD et al. 1969). Aus pharmakologischen Experimenten ist bekannt, daß bei der Regulation der Calciumionen-Konzentration verschiedene Mechanismen eine Rolle spielen. So wird diese Fraktion bei Einwirken von Katecholaminen über einen Calcium-Einstrom aus dem Extracellulär-raum, im Falle der Herzglycosidwirkung durch Erhöhung der Freisetzung aus intracellulären Speichern gesteigert (KREBS 1970).

Veränderungen im myocardialen Haushalt können meist aus methodischen Gründen nur schwer lokalisiert werden. Elektrophysiologische Methoden erlauben zwar die Bestimmung von Veränderungen der transmembranösen Calcium-Fluxe während des Aktionspotentials (REUTER 1967), jedoch müssen zusätzlich die Isotopenaufnahme und -verteilung gemessen werden, um mögliche Auswir-

kungen dieser Veränderungen auf den intracellulären Calcium-Haushalt festzustellen. Bisher wurde hierbei meist nur die gesamte Aufnahme oder Abgabe von radioaktivem Calcium untersucht und nicht der Calcium-Nettogehalt oder die Größe einzelner Calcium-Kompartimente bestimmt (z.B. WINEGRAD et al. 1962; HOLLAND et al. 1961; NIEDERGERKE 1957, 1963; LÜLLMANN et al. 1962). Es gab auch bisher nur wenige kinetische Untersuchungen an isolierten Herzteilen zur Frage des Calcium-Stoffwechsels des Herzmuskels, wobei teilweise auch die Größe der Calcium-Kompartimente und ihre Austauschgeschwindigkeit bestimmt wurden (LANGER 1964; LANGER et al. 1963, 1967; TEIGER et al. 1967; BAILEY et al. 1968; SHALBURNE et al. 1967). Jedoch wurde auch in diesen Versuchen der Calcium-Nettogehalt meist nicht ermittelt, so daß die quantitative Beteiligung der einzelnen Kompartimente am Gesamt-Calcium-Haushalt bisher nicht geklärt war.

Deshalb war es das Ziel der vorliegenden Untersuchung, an isolierten Meerschweinchenherzen die Calcium-Kompartimente quantitativ zu analysieren, wozu einmal die ^{45}Ca -Abgabe-Kinetik und zum anderen der Calcium-Nettogehalt der Herzen bestimmt wurden. Die Experimente wurden ohne pharmakologische Beeinflussung unter rein physiologischen Bedingungen durchgeführt.

Dabei sollte die Frage geklärt werden, in welcher Weise sich die Kompartimente verändern, wenn eine Steigerung der Kontraktionskraft durch Erhöhung der extracellulären Calcium-Konzentration induziert wird. Messungen der ^{45}Ca -Abgabe-Kinetik durch Extrapolation der einzelnen kinetisch sich sehr unterschiedlich verhaltenden Calcium-Kompartimente auf das Ende der Aufladezeit sollten gleichzeitig Aufschluß über die ^{45}Ca -Aufnahme-Kinetik geben, die wegen methodischer Schwierigkeiten (Kontamination des Extracellulär-raumes, Verlust schnellaustauschender Calcium-Fractionen beim inaktiven Spülen) in den bisher mitgeteilten Versuchen nicht exakt bestimmt werden konnte.

M e t h o d e

Versuchsanordnung

Für die Versuche wurden Meerschweinchen beiderlei Geschlechts (Gewicht 320-370 g) mit Heparin (40 mg/kg i.p.) vorbehandelt und durch Nackenschlag getötet. Das Herz wurde rasch aus dem Thorax entfernt und in Carbogen (95 % O_2 + 5 % CO_2) begaster Tyrodelösung bei Zimmertemperatur gebracht. Zwischen dem Töten und der Perfusion lag eine durchschnittliche Zeit

von 3 - 4 Minuten. Die Carbogen-äquilibrierte Nährlösung (Tyrode-Lösung, Zusammensetzung in mM/l: Na^+ 149, K^+ 5,4, Mg^{++} 1,05, Cl^- 145, H_2PO_4^- 0,42, HCO_3^- 11,9, Glucose 11 sowie 0,05 mM EDTA wurden zwischen 0,45, 0,9, 1,8 und 3,6 mM/l variiert) wurde durch eine Ballonpumpe (Fa. Desaga, Heidelberg) aus graduierten Vorratsgefäßen über Wärmeschlangen dem Herzen zugeführt. Vor der Aortenkanüle war ein Filter angebracht (Millipore Prefilter AP 20), der zusammen mit einem vorgeschalteten Blasenfang die von der Schlauchpumpe erzeugten Pulsationen des Perfusionsstromes stark verminderte. Es waren zwei derartige Kreisläufe vorhanden, in denen die Lösungen ständig zirkulierten, so daß über einen 5-Wegehahn rasch ein Wechsel der Perfusionslösung erfolgen konnte. Gleichzeitig konnte dadurch der Totraum relativ klein gehalten werden (ca. 1 ml). Die Kontraktionskraft wurde mit einem über die Mitralklappe in den linken Ventrikel eingeführten Ballonkatheter (Durchmesser 5 mm) in Verbindung mit einem Stathem-Druckaufnehmer (P 23 AC) gemessen. Der intraventrikuläre Druck und dessen erster Differentialquotient (dp/dt , RC-Glied: Zeitkonstante 1 msec) wurden fortlaufend mit einem Direkt-schreiber (Helcoscriptor He 86, Fa. Helligg, Freiburg) aufgezeichnet. Während der Versuche wurden die Herzen konstant mit supramaximalen elektrischen Impulsen

gereizt (2,6 Hz, 4 msec, 50 V, Grass Stimulator SM 5). Als Elektroden dienten die Metallfassungen der Aortenkanüle und des intraventrikulären Druckkatheters. Die Versuchstemperatur betrug 35° C.

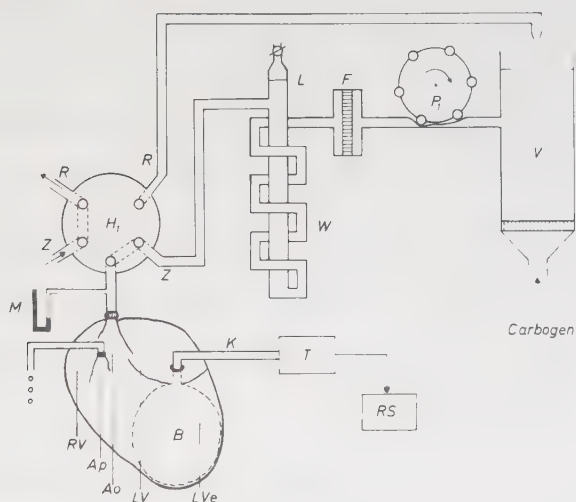


Abb. 1: Schematische Darstellung der Versuchsanordnung.

Erklärung s. Text. Ao Aorta; Ap arteria pulmonalis; B Ballon; F Filter; H₁ Umschalthahn; K Druckkatheter; L Blasenfang; LV linker Vorhof; LVe linker Ventrikel; M Hg-Manometer; P₁ Schlauchpumpe; R Rücklauf; RS Registriersystem; RV rechter Vorhof; T Druckwandler; V Vorratsgefäß; W Wärmeschlangen; Z Zulauf.

Versuchsdurchführung

Nach einer Äquilibrierungsperiode bis zur Konstanz der mechanischen Parameter von 20 Minuten mit inaktiver Tyrodelösung wurden die Herzen für unterschiedlich lange Perioden (2, 5, 10, 30 oder 60 min) mit einer ^{45}Ca -haltigen Tyrodelösung ($0,6 \mu\text{g/ml}$) durchströmt ("Aufladung") und anschließend mit inaktiver Tyrodelösung konstant 60 Minuten lang entladen. Jedes Herz wurde nur bei einer der angegebenen Aufladungszeiten untersucht. Wegen der variierenden Aufladungszeiten wurde zur Konstanthaltung der gesamten Versuchsdauer die Auflade-Periode durch inaktive Perfusion bis zum Beginn der ^{45}Ca -Perfusion mit 60 Minuten konstant gehalten. Von der zweiten Minute vor Umschaltung und während der gesamten Entladeperiode wurde das Perfusat in Minutenabständen in einem Fraktionensammler (Gilson MDTC) gesammelt. Die darin enthaltene ^{45}Ca -Aktivität wurde in 0,5 ml-Anteilen szintillationspektrometrisch gemessen (Bray-Scintillator, Packard Tricarb) und auf das Gesamtperfusat pro min. (10 ml) umgerechnet. In das radioaktive Perfusat wurde am Ende der Aufladungszeit Dextranblau (Molekulargewicht 2 Millionen, Pharmacia-Uppsala) 3 Minuten infundiert. Nach Umschaltung auf inaktive Lösung wurde der Totraum (Kanüle, Gefäße) aus der photometrisch (Photometer

Eppendorf, 590 mm) verfolgten Auswaschung von Dex-
tranblau aus dem System quantitativ bestimmt. Zur
Bestimmung des Extracellulär-raumes war allen Perfu-
sionslösungen 100 g % Inulin zugesetzt. Nach Versuchs-
ende wurden die Herzen in drei Teile zerlegt: rechter
Ventrikel, linker Ventrikel und Septum. Diese wurden
mit Filterpapier abgepreßt und anschließend das
Feuchtgewicht bestimmt. Das Herz-Feuchtgewicht be-
trug im Mittel $0,796 \pm 0,020$ g. In einem Teil des
linken Ventrikels (100 mg) wurde nach Gewebsaufschluß
durch Verreiben mit Somogyi-Lösung und KOH der Inulin-
gehalt mit der Anthronmethode (KLAUS 1967) bestimmt.
Zur Bestimmung des Wassergehaltes wurden drei etwa
gleich große Teile sowohl des linken als auch des
rechten Ventrikels bis zur Gewichtskonstanz 24 Stunden
bei 110° C getrocknet. Danach wurden die Proben einer
Kaltveraschung (Tracerlab) unterworfen, die Asche in
2 ml n/10 HCl aufgelöst und die Elektrolyte atom-
absorptionsspektrometrisch bestimmt (Perkin-Elmer 403).
In einem anderen Teil der aufgelösten Herzmuskelproben
wurde die verbliebene ^{45}Ca -Aktivität gemessen.
Die nachstehende Tabelle (1) zeigt einen Vergleich
der theoretisch erwarteten zu den gemessenen Konzentra-
tionen verschiedener Elektrolyte (in mM/l) bei der in
Klammern angegebenen Anzahl von Versuchen.

Tab. 1

Elektrolyt	Konzentration (mM/l)		n
	theoretisch	gemessen	
[Na ⁺]	149	153,7 ± 2,60	(104)
[K ⁺]	5,4	4,2 ± 0,10	(104)
[Ca ⁺⁺] _e	0,45	0,45 ± 0,01	(26)
[Ca ⁺⁺] _e	0,9	1,12 ± 0,04	(25)
[Ca ⁺⁺] _e	1,8	1,87 ± 0,01	(28)
[Ca ⁺⁺] _e	3,6	3,53 ± 0,02	(25)

Tab. 1: Vergleich zwischen den theoretisch erwarteten zu den tatsächlich gemessenen Konzentrationen verschiedener Elektrolyte, bei Variation der extracellulären Calciumionen-Konzentration von 0,45, 0,9, 1,8 und 3,6 mM/l. Die in Klammern angegebene Zahl entspricht der jeweiligen Anzahl der Versuche.

Versuchsauswertung

Um den Zeitverlauf der ^{45}Ca -Konzentrationsänderung während der Entladeperiode im Herzmuskel festzustellen, wurde die in Minutenabständen ins Perfusat abgegebene ^{45}Ca -Aktivität kumulativ zu der nach 60 Minuten Entladung im Muskel enthaltenen Restaktivität addiert. Die Gesamtaktivität, die am Aufladeende (= Entladezeitpunkt Null) im System vorhanden war, wurde gleich 100 gesetzt und alle übrigen Werte in Prozent davon errechnet.

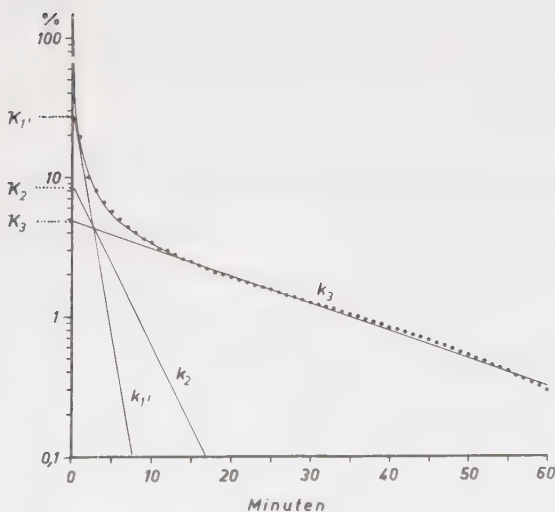


Abb. 2:

Abb. 2: Graphische Analyse des Zeitverlaufs der ^{45}Ca -Aktivität im isolierten Meerschweinchenherzen während einer Entladeperiode von 60 Minuten.

Dargestellt ist ein Versuch mit 2 min. Aufladeperiode. Auf der Ordinate ist in logarithmischem Maßstab die ^{45}Ca -Aktivität im Herzmuskel in Prozent des Wertes zum Ende einer ^{45}Ca -Aufladeperiode, auf der Abszisse linear die Zeit der Entladung eingetragen.

Die durch Extrapolation gewonnenen Calcium-Kompartimente (K_1 , K_2 , K_3) und deren unterschiedliche Austauschgeschwindigkeiten (k_1 , k_2 , k_3) sind eingezeichnet.

Der gekrümmte Verlauf der Entladekurven (Abb. 2) im halblogarithmischen System ließ auf eine Beteiligung mehrerer Exponentialprozesse schließen. Die unterschiedlich schnell austauschenden Calcium-Kompartimente konnten dadurch ermittelt werden, daß die jeweils langsamste Komponente von der gesamten Kurve subtrahiert wurde, wobei die aus den linearen Abschnitten errechneten Regressionsgeraden ($r = 0,95$) zugrunde gelegt wurden (SOLOMON 1960; RESCIGNO u. SEGRE 1969). Die Geschwindigkeitskonstanten ($k_n = \ln 2 / \text{Halbwertszeit}$) der einzelnen Prozesse ergaben sich aus

der Steilheit der Geraden, die Größe der einzelnen Kompartimente (in $\mu\text{M Ca/g FG}$) aus den Schnittpunkten der Regressionsgeraden mit der Ordinate unter Zugrundelegung der individuell gemessenen spezifischen Aktivität der Aufladetyrodelösung. Die ^{45}Ca -Aktivität im Dextranblau-Raum wurde jeweils von der Gesamtaktivität des Systems bei Beginn der Entladung subtrahiert. Die gleichzeitig in den Entladeversuchen durchgeführte kinetische Analyse des Dextranblau-Verteilungsraumes erlaubte eine Erfassung des Ca im Totraum einschließlich der Gefäße. Das am schnellsten austauschende Kompartiment K_1 erfaßt daher vermutlich sowohl das im Extracellulärraum vorhandene Ca als auch den Ca-Anteil, der an oder in der Membran vorliegt. Unter Bezug auf die Gesamt-Ca-Menge in jedem Herzen konnte eine quantitative Analyse des myocardialen Calcium-Haushalts aufgestellt werden. Für verschieden lang mit ^{45}Ca -haltiger Tyrodelösung perfundierte Herzen wurde eine solche Kurvenanalyse durchgeführt und die ^{45}Ca -Aufnahmekinetik auf diese Art erfaßt. Die so erhaltenen Werte der einzelnen Kompartimente wurden in Abhängigkeit von der Dauer der Aufladung aufgetragen. Abb. 3 zeigt dies am Beispiel von drei verschiedenen Aufladezeiten für die langsame Komponente und den Anstieg der Gesamtaktivität im Herzen. Daraus konnte die Halbwertszeit der ^{45}Ca -Aufnahme in die

einzelnen Kompartimente errechnet werden, wobei angenommen wurde, daß die gemessenen Prozesse der Gleichung $y = Q (1 - e^{-kt})$ folgten (Q = Maximalwert im einzelnen Kompartiment bei vollständiger Äquilibrierung).

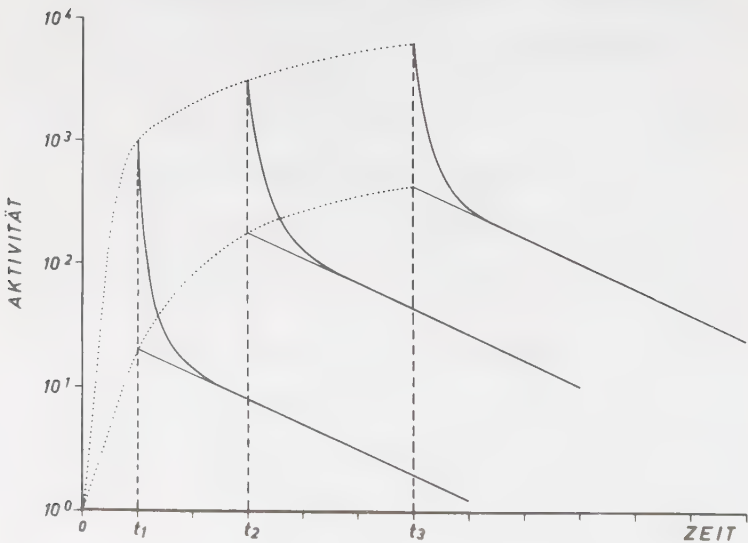


Abb. 3: Schematische Darstellung der ^{45}Ca -Kinetik für die Aufnahme in das langsame Kompartiment K_3 (untere gepunktete Linie) und in das gesamte Herz (obere gepunktete Linie). Dargestellt sind drei Entladekurven nach verschiedenen ^{45}Ca -Äquilibrierungszeiten (t_1 , t_2 , t_3).

E r g e b n i s s e

Mechanische Parameter

Die hier erfaßten Funktionen der isolierten, isovolämisch perfundierten Meerschweinchenherzen zeigten im allgemeinen nach 10- bis 15-minütiger Perfusionsdauer Werte, die bis zum Versuchsende konstant beibehalten wurden. Die Gesamtversuchsdauer betrug ca. 2 1/2 Stunden. Der intraventrikuläre Druck ($P_{\max}$) der mit konstanter Frequenz schlagenden Herzen stieg von ca. 33 mm Hg auf ca. 128 mm Hg bei Erhöhung der extracellulären Ca-Konzentration von 0,45 bis 3,6 mM/l. Am Anfang und Ende der Versuche mit derselben extracellulären Calcium-Konzentration zeigte $P_{\max}$ gleiche Werte (Tab. 2). Dieser Versuch zeigt die Konstanz der Versuchsbedingungen während der Untersuchungen an. Die Druckanstiegsgeschwindigkeit ($dp/dt_{\max}$) erhöhte sich von 413 mm Hg/sec bei 0,45 mM/l $[Ca]_e$ auf 1.491 mm Hg/sec bei 3,6 mM/l $[Ca]_e$. Auch die Druckabfallgeschwindigkeit ($dp/dt_{\min}$) nahm zu, wobei die absoluten Werte mit 263 mm Hg/sec bei 0,45 mM/l $[Ca]_e$ bzw. 1.329 mm Hg/sec bei 3,6 mM/l $[Ca]_e$ im Vergleich zu $dp/dt_{\max}$ etwas geringer waren (Tab. 2). Die prozentual größte Zunahme aller mechanischen Parameter lag bei steigender extracellulärer

Calcium-Konzentration mit ca. 100 % im Bereich niedriger Konzentrationen, d.h. zwischen 0,45 und 0,9 mM/l $[Ca]_e$. Mit zunehmender Erhöhung der $[Ca]_e$ ab 0,9 mM/l wurden die mechanischen Parameter konzentrationsabhängig geringer gesteigert. Mit Ausnahme der Calcium-Konzentrationserhöhung von 1,8 auf 3,6 mM/l wurde dabei die Erschlaffungsgeschwindigkeit im Vergleich zur Kontraktionsgeschwindigkeit relativ stärker erhöht. Ebenfalls mit Ausnahme dieses Calcium-Konzentrationssprunges wurde eine Erhöhung der extracellulären Calcium-Konzentration durch eine stärkere Zunahme des intraventrikulären Druckes gegenüber der Kontraktionsgeschwindigkeit bei Steigerung der extracellulären Calcium-Konzentration über 1,8 mM/l hinaus sowohl im Vergleich zu P_{max} als auch zu dp/dt_{min} deutlich stärker erhöht.

$[Ca]_e$ (mM/l)	$P_{max}(VA)$ (mm Hg)	$P_{max}(VE)$ (mm Hg)	dp/dt_{max} (mm Hg/sec)	dp/dt_{min} (mm Hg/sec)
0,45	33 ± 3 (26)	33 ± 3 (26)	41 ± 36 (26)	263 ± 22 (26)
0,9	76 ± 7 (23)	77 ± 6 (23)	822 ± 53 (23)	718 ± 63 (23)
1,8	107 ± 8 (21)	105 ± 7 (21)	991 ± 58 (23)	978 ± 60 (23)
3,6	128 ± 5 (24)	127 ± 5 (24)	1.491 ± 60 (25)	1.329 ± 46 (25)

Tab. 2:

Tab. 2: Mechanische Parameter isolierter Meerschweinchenherzen bei unterschiedlichen extracellulären Calcium-Konzentrationen (linke Spalte in mM/l). Eingetragen sind die Mittelwerte ($\bar{X}$) und die mittleren Fehler der Mittelwerte des intraventrikulären Druckes ($P_{\max}$) zu Beginn (VA) und am Ende (VE) der Versuche, sowie die Kontraktions- ($dp/dt_{\max}$) und Erschlaffungsgeschwindigkeiten ($dp/dt_{\min}$) aus der in Klammern angegebenen Anzahl von Versuchen.

Wasser- und Elektrolytgehalt

Aus den Untersuchungen des Wasser- und Elektrolytgehaltes (Tab. 3) sowie des Extracellulärtraumes können folgende Aussagen gemacht werden:

Der gesamte Wassergehalt der Herzen blieb bei Erhöhung der extracellulären Calcium-Konzentration von 0,45 auf 3,6 mM/l mit rd. 80 % konstant. Auch gab ein Vergleich des Wassergehaltes zwischen der rechten und linken Herzkammer keinen Unterschied. Die Werte waren mit 80,60 % für das rechte Herz und 80,63 % für das linke Herz identisch und zeigten keine Abhängigkeit von der extracellulären Calcium-Konzentration.

Der in allen Versuchen mit der Inulinverteilungsmethode gemessene Extracellulärraum wies bei unterschiedlicher

extracellulärer Calcium-Konzentration eine Veränderung auf, die aber nicht deutlich systematisch, d.h. Ca-konzentrationsabhängig war. Bis auf das Absinken des Inulinraumes bei 1,8 mM/l $[Ca]_e$ könnte jedoch eine Tendenz zur Zunahme des Extracellulärraumes aus dessen Anstieg von 0,45 über 0,9 zu 3,6 mM/l $[Ca]_e$ mit 33 bzw. 38 auf 43 % bestehen. Der in einigen Experimenten bei 0,9 mM/l $[Ca]_e$ durchgeführte Vergleich der Extracellulärraumgröße im rechten und linken Ventrikel zeigte, daß kein signifikanter Unterschied zwischen den Ventrikeln nachgewiesen werden konnte. In 28 Versuchen hatten linke und rechte Herzkammer mit $34 \pm 1,4$ % bzw. 32 ± 1 % eine identische Größe des extracellulären Raumes.

Mit steigender extracellulärer Calcium-Konzentration von 0,45 auf 3,6 mM/l nahm die Natriumionen-Konzentration (Tab. 3) deutlich und bei beiden Ventrikeln unterschiedlich stark ab, und zwar von ca. 93 mM/l auf ca. 25 mM/l im rechten Herzen und ca. 62 mM/l auf 1 mM/l im linken Herzen. Dabei ist auch festzustellen, daß die Natriumionen-Konzentration im rechten Herzen generell höher lag als im linken.

Die Kaliumionen-Konzentration stieg dagegen mit Erhöhung der Calcium-Konzentration an. Im Gegensatz zu den Änderungen der Na-Konzentration lag die K-Konzentration trotz des Calcium-abhängigen Anstieges, der zwar im

rechten Herzen von ca. 58 mM/l auf 87 mM/l erfolgte im Vergleich zum linken Ventrikel (Anstieg von 55 mM/l auf 105 mM/l) tiefer, wobei dieser Unterschied aber nicht statistisch signifikant war. Die Summe der Na- und K-Konzentrationen, die als Hinweis auf die Kationenbilanz gelten kann, blieb bei Erhöhung der Calcium-Konzentrationen von 0,45 bis 1,8 mM/l mit Werten zwischen 268 und 261,3 bzw. 263,1 mM/l unverändert. Lediglich bei 3,6 mM/l $[Ca]_e$ lag dieser Wert mit 218,7 mM/l deutlich unterhalb des für die anderen Calcium-Konzentrationen gefundenen.

Proportional zur Zunahme der extracellulären Calcium-Konzentration nahm auch der Calcium-Nettogehalt der Herzen, wenn auch - prozentual gesehen - nicht in demselben Maße, signifikant zu. Besonders interessant ist dabei, daß der Calcium-Nettogehalt bei jedem Herzen im rechten Ventrikel im Vergleich zum linken Ventrikel nahezu doppelt so hoch gefunden wurde (Tab. 3.).

$[Ca^{++}]_e$ (mM/l)	0,45	0,9	1,8	3,6
H ₂ O (%)	80,60±0,51 (26)	80,00±0,71 (25)	77,00±0,71 (28)	79,20±0,11 (25)
ECR (%)	32,80±0,86 (26)	37,60±1,29 (25)	31,60±1,91 (28)	42,80±3,31 (25)
$[Na^+]_{i.re.}$ (mM/l)	92,8 ± 6,2 (26)	69,5 ± 11,0 (25)	51,6 ± 11,2 (29)	25,2±18,7 (21)
$[Na^+]_{i.li.}$ (mM/l)	62,1 ± 6,9 (26)	48,7 ± 10,6 (25)	23,9 ± 8,7 (29)	1 ± 15,1 (25)
$[K^+]_{i.re.}$ (mM/l)	58,30±4,13 (26)	65,9 ± 5,1 (25)	78,4 ± 8,8 (29)	87,0±8,0 (25)
$[K^+]_{i.li.}$ (mM/l)	54,89±3,13 (26)	77,2 ± 6,4 (25)	89,2 ± 10,6 (29)	105,4±11,2 (22)
$[Ca^{++}]_{netto re.}$ (mM/l)	1,28±0,11 (26)	2,19±0,18 (25)	3,06±0,32 (29)	4,52±0,19 (25)
$[Ca^{++}]_{netto li.}$ (mM/l)	0,64±0,18 (26)	1,15±0,08 (25)	1,78±0,22 (29)	2,78±0,21 (22)

Tab. 3: Wasser- und Elektrolytgehalt isolierter Meerschweinchenherzen bei unterschiedlichen extracellulären Ca-Konzentrationen.

Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{X}$) und ihre mittleren Fehler ($s_{\bar{X}}$) bei der in Klammern eingefügten Anzahl von Einzelversuchen.

^{45}Ca -Kompartiment-Analyse

Wie die Abb. 2 zeigt, ergab die graphische Analyse der ^{45}Ca -Abgabe aus unterschiedlich lang mit ^{45}Ca -haltiger Tyrodelösung äquilibrierten Meerschweinchenherzen in jedem Experiment drei einfach-exponentielle Prozesse, wobei für die errechneten Regressionsgeraden ein Korrelationskoeffizient von über 0,95 unterlegt wurde. Diese drei Prozesse unterschieden sich sowohl in ihrem Anteil am insgesamt im Herzen vorhandenen Calcium - wie die Werte K_1 , K_2 und K_3 der Kompartimente deutlich zeigen - als auch in den Geschwindigkeitskonstanten für den Ca-Austausch k_1 , k_2 und k_3 .

Wie erwartet, nahmen die unterschiedlich schnell austauschenden Calcium-Fraktionen mit zunehmender Aufladungsdauer zu. Bei steigenden extracellulären Calcium-Konzentrationen von 0,45 bis 3,6 mM/l zeigen die für das langsam austauschende Kompartiment K_3 gefundenen Werte, daß sich hier ein Gleichgewicht nur sehr langsam einstellt. Die am schnellsten austauschende Komponente K_1 erreichte ihren Maximalwert schon nach 2 Minuten aktiver Aufladung, so daß für alle Aufladungszeitpunkte ein gemeinsamer Mittelwert errechnet werden konnte (Tab. 4 und 5). Nicht nur bei unterschiedlichen Aufladungszeitpunkten, sondern

auch bei Veränderung der Calcium-Konzentration wurden die Geschwindigkeiten des Calcium-Austausches in den Kompartimenten nicht verändert (Tab. 6). Auch wurde der absolut im Kompartiment K_1 befindliche Ca-Gehalt durch steigende Calcium-Konzentrationen bis zu 3,6 mM/l nicht gleichsinnig erhöht. In dem am langsamsten austauschenden Kompartiment K_3 wurde der Ca-Gehalt im Äquilibrium von 0,18 bei 0,45 mM/l auf 0,28 bei 3,6 mM/l um über 50 % erhöht (Tab. 4 und 5). Dagegen findet sich jedoch eine deutliche Zunahme des Kompartiments K_2 in Abhängigkeit von der ansteigenden extracellulären Calcium-Konzentration (Abb. 5). In diesem Kompartiment stieg der Calcium-Gehalt im Äquilibrium von 0,39 bei 0,45 mM/l $[Ca]_e$ auf 0,89 bei 3,6 mM/l $[Ca]_e$ um einen Faktor von ca. 2,5 an. Dabei ergab sich eine gute Korrelation ($r = 0,87$) zur $[Ca]_e$ und zum intraventrikulären Druck ($r = 0,74$). Dementsprechend wurde ein Anstieg des insgesamt am Austausch gegen ^{45}Ca teilnehmenden Ca von 0,93 bei 0,45 mM/l $[Ca]_e$ auf 1,5 bei 3,6 mM/l $[Ca]_e$ beobachtet. Da der Calcium-Nettogehalt des Herzens mit steigendem Gehalt des extracellulären Ca sehr viel stärker erhöht wurde, führte die ansteigende Calcium-Konzentration insbesondere zu einer zunehmend größeren, nicht am Austausch beteiligten Calcium-Fraktion. Diese Zunahme war bei 3,6 mM/l $[Ca]_e$ relativ am stärksten ausgeprägt. Aus dem Gesamten

ergibt sich, das die am Calcium-Austausch beteiligte Menge des endogen im Herzen vorhandenen Ca mit zunehmender extracellulärer Calcium-Konzentration prozentual abfällt. Bei 0,45 mM/l $[Ca]_e$ waren noch 98 % des gesamten Calcium am Austausch beteiligt, während bei 3,6 mM/l $[Ca]_e$ der Anteil des nicht austauschenden Ca (K_4) bereits 68 % ausmachte. Das mengenmäßig kleinste Kompartiment war in jedem Fall das langsame K_3 . Am gesamten austauschbaren Calcium war es bei allen Versuchen generell mit rd. 20 % konstant beteiligt. Während bei den Versuchen mit 0,45 mM/l bis 1,8 mM/l $[Ca]_e$ der Unterschied zwischen K_1 (ca. 38 %) und K_2 (ca. 42 %) nicht signifikant war, ergab sich bei den Versuchen mit 3,6 mM/l $[Ca]_e$ eine deutliche Verschiebung: K_1 fiel auf etwa 20 % vom gesamten austauschbaren Calcium ab, während K_2 auf 60 % anstieg. Die mittelschnelle Komponente K_2 stellt also in jedem Fall den größten Anteil am ^{45}Ca -markierbaren Gewebe-Calcium dar.

0,45 mM/l $[Ca]_e$

min	n	K_3	K_2	K_1	$\sum_{i=1}^n K_i$ bei $\bar{X} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n K_i$	K_4	Ca-Netto
2'	5	0,022 $\pm 0,003$	0,128 $\pm 0,014$	0,276 $\pm 0,081$	0,503 $\pm 0,091$	0,47 $\pm 0,014$	
5'	6	0,046 $\pm 0,003$	0,210 $\pm 0,017$	0,313 $\pm 0,054$	0,609 $\pm 0,065$	0,366 $\pm 0,019$	
10'	5	0,087 $\pm 0,017$	0,225 $\pm 0,025$	0,419 $\pm 0,092$	0,665 $\pm 0,147$	0,310 $\pm 0,025$	0,98 $\pm 0,07$
30'	4	0,113 $\pm 0,010$	0,246 $\pm 0,013$	0,305 $\pm 0,086$	0,712 $\pm 0,079$	0,264 $\pm 0,012$	
60'	5	0,181 $\pm 0,016$	0,394 $\pm 0,052$	0,491 $\pm 0,114$	0,998 $\pm 0,134$	0,039 $\pm 0,059$	
$\bar{X}$				0,353 $\pm 0,037$			

0,9 mM/l $[Ca]_e$

2'	5	0,025 $\pm 0,001$	0,188 $\pm 0,009$	0,366 $\pm 0,093$	0,577 $\pm 0,095$	1,166 $\pm 0,010$	
5'	5	0,069 $\pm 0,013$	0,315 $\pm 0,018$	0,438 $\pm 0,098$	0,748 $\pm 0,117$	1,00 $\pm 0,18$	
10'	5	0,104 $\pm 0,016$	0,372 $\pm 0,062$	0,296 $\pm 0,046$	0,840 $\pm 0,102$	0,91 $\pm 0,34$	1,74 $\pm 0,13$
30'	5	0,165 $\pm 0,005$	0,429 $\pm 0,072$	0,517 $\pm 0,073$	0,958 $\pm 0,194$	0,79 $\pm 0,42$	
60'	5	0,246 $\pm 0,055$	0,429 $\pm 0,056$	0,325 $\pm 0,112$	1,039 $\pm 0,188$	0,71 $\pm 0,17$	
$\bar{X}$				0,364 $\pm 0,036$			

Tab. 4: Ca-Gehalt der verschieden schnell austauschenden Kompartimente K_1 , K_2 und K_3 in $\mu\text{M/g}$ FG bei verschiedenen ^{45}Ca -Äquilibrierungszeiten (in min) für 0,45 mM/l $[Ca]_e$ und 0,9 mM/l $[Ca]_e$. Angegeben sind die Mittelwerte und ihre mittleren Fehler sowie die Anzahl der Einzelversuche (n).

1,8 mM/l $[Ca]_e$

min	n	K_3	K_2	K_1	$K_1 K_2 K_3$ bei $\frac{1}{X} \cdot \frac{K_2}{f} \cdot K_1$	K_4	Ca-Netto
2'	5	0,030 $\pm 0,003$	0,330 $\pm 0,027$	0,337 $\pm 0,064$	0,780 $\pm 0,086$	2,06 $\pm 0,21$	
5'	6	0,084 $\pm 0,001$	0,476 $\pm 0,066$	0,607 $\pm 0,096$	0,980 $\pm 0,118$	1,86 $\pm 0,54$	
10'	6	0,115 $\pm 0,013$	0,517 $\pm 0,074$	0,489 $\pm 0,117$	1,052 $\pm 0,101$	1,788 $\pm 0,30$	2,84 $\pm 0,31$
30'	5	0,182 $\pm 0,011$	0,529 $\pm 0,018$	0,240 $\pm 0,067$	1,24 $\pm 0,027$	1,71 $\pm 0,68$	
60'	5	0,264 $\pm 0,017$	0,563 $\pm 0,043$	0,738 $\pm 0,292$	1,22 $\pm 0,044$	1,59 $\pm 0,023$	
$\bar{X}$	22			0,420 $\pm 0,045$			

3,6 mM/l $[Ca]_e$

2'	5	0,065 $\pm 0,011$	0,424 $\pm 0,061$	0,178 $\pm 0,027$	0,834 $\pm 0,058$	3,98 $\pm 0,066$	
5'	5	0,111 $\pm 0,005$	0,608 $\pm 0,086$	0,246 $\pm 0,042$	1,065 $\pm 0,122$	3,75 $\pm 0,089$	
10'	5	0,166 $\pm 0,014$	0,894 $\pm 0,034$	0,335 $\pm 0,027$	1,406 $\pm 0,099$	3,41 $\pm 0,033$	4,81 $\pm 0,43$
30'	5	0,242 $\pm 0,040$	0,848 $\pm 0,079$	0,348 $\pm 0,073$	1,437 $\pm 0,154$	3,38 $\pm 0,10$	
60'	5	0,281 $\pm 0,031$	0,897 $\pm 0,088$	0,554 $\pm 0,044$	1,524 $\pm 0,393$	3,29 $\pm 0,116$	
$\bar{X}$	18			0,346 $\pm 0,095$			

Tab. 5: Ca-Gehalt der verschieden schnell austauschenden Kompartimente K_1 , K_2 und K_3 in $\mu\text{M/g}$ FG bei verschiedenen ^{45}Ca -Äquilibrierungszeiten (in min) für 1,8 mM/l $[Ca]_e$ und 3,6 mM/l $[Ca]_e$. Angegeben sind die Mittelwerte und ihre mittleren Fehler sowie die Anzahl der Einzelversuche (n).

$[Ca^{++}]_e$	0,45	0,9	1,8	3,6	$\bar{x}$
^{45}Ca -Entladung (min)					
k_1	0,55 $\pm 0,02$ (24)	0,75 $\pm 0,08$ (24)	0,68 $\pm 0,04$ (28)	0,67 $\pm 0,04$ (24)	0,66 $\pm 0,03$ (100)
k_2	2,03 $\pm 0,06$ (24)	2,30 $\pm 0,12$ (24)	2,40 $\pm 0,14$ (28)	2,05 $\pm 0,09$ (24)	2,20 $\pm 0,06$ (100)
k_3	12,12 $\pm 0,52$ (25)	14,13 $\pm 0,31$ (24)	14,36 $\pm 0,38$ (28)	16,36 $\pm 0,86$ (24)	14,43 $\pm 0,28$ (100)

^{45}Ca -Aufladung (min)					
k_1	2	2	2	2	2
k_2	1,51	6,07	2,32	2,92	3,21
k_3	18,50	26,13	20,06	13,38	19,52

Tab.6: Halbwertszeiten (in min) des ^{45}Ca -Umsatzes in den Kompartimenten K_1 , K_2 und K_3 der Meerschweinchenherzen. Angegeben sind Mittelwerte mit ihren mittleren Fehlern bei der in Klammern angegebenen Anzahl von Versuchen (n).

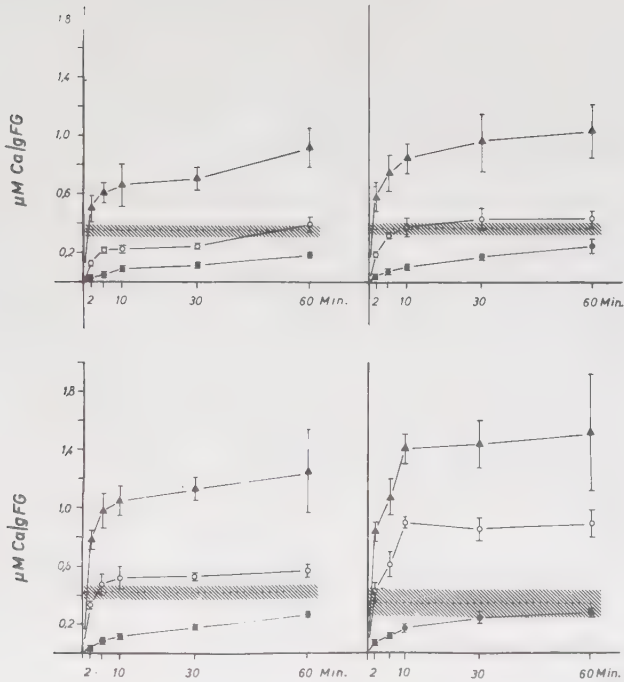


Abb. 4: Aufnahme-Kinetik und absolute Größe der Ca-Kompartimente (K₁ (punktierte Linie), K₂ (Kreise), K₃ (Punkte) sowie die Summe K₁+K₂+K₃ (Dreiecke)) des isolierten Meerschweinchenherzens. Dargestellt sind die Verhältnisse bei den $[\text{Ca}]_e$ 0,45 mM/l oben links; 0,9 mM/l oben rechts; 1,8 mM/l unten links; 3,6 mM/l unten rechts. Auf der Ordinate ist der Ca-Gehalt in $\mu\text{M/g FG}$, auf der Abszisse die Zeit der ^{45}Ca -Äquilibrierung eingetragen. Angegeben sind Mittelwerte mit ihren mittleren Fehlern.

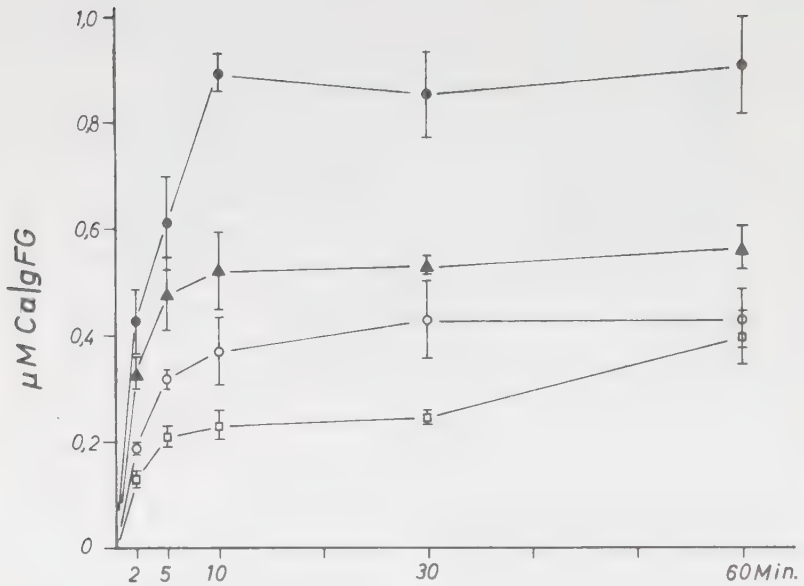


Abb. 5: Aufnahme-Kinetik und absolute Größe des Ca-Kompartiments K_2 des isolierten Meerschweinchenherzens in Abhängigkeit von der Zeit bei verschiedenen extracellulären Calcium-Ionenkonzentrationen:
0,45 mM/l = Quadrate; 0,9 mM/l = Kreise; 1,8 mM/l = Dreiecke; 3,6 mM/l = Punkte. Angegeben sind Mittelwerte mit ihren mittleren Fehlern.

D i s k u s s i o n

Es herrscht übereinstimmend die Auffassung, daß die intracelluläre Calciumkonzentration das mechanische Verhalten des Herzmuskels bestimmt (LANGER 1968; WOOD et al. 1969). Allerdings ist noch nicht geklärt, welche Mechanismen an den Veränderungen der intracellulären Calciumkonzentration - Erhöhung zur Kontraktion und Verminderung zur Erschlaffung der Herzmuskelfasern - beteiligt sind. Bei der Kontraktion des Herzens findet ein wesentlich lebhafterer Calcium-Austausch statt als bei Ruhe, woraus auf eine bedeutsame Beteiligung der Erregung der Zellmembran geschlossen wird (WINEGRAD et al. 1962; LANGER et al. 1963; NIEDERGERKE 1963; GROSSMANN et al. 1964). Es konnte auch die Beteiligung eines Calcium-Influxes aus dem Extracellulärraum am Membranstrom während der Plateau-Phase des Aktionspotentials nachgewiesen werden (REUTER 1967). Einige Autoren (WINEGRAD et al. 1962; NIEDERGERKE 1963; LANGER 1968) haben jedoch festgestellt, daß das aus dem Extracellulärraum in die Myocardzellen gelangende Calcium für die entwickelte Kontraktionskraft quantitativ zur Aktivierung der Myofibrillen nicht ausreichend ist (WINEGRAD and SHANES 1962; NIEDERGERKE 1963; LANGER 1968). Man muß daher annehmen, daß Calcium zusätzlich aus intracellulären Speichern freigesetzt wird. Als

intracelluläre Calcium-Speicher kommen das sarkoplasmatische Retikulum, die Mitochondrien, die Membrannenseite infrage, so daß infolge dieser Vielzahl der Calcium-Speicher die Regulation der intracellulären Calciumkonzentration sich als sehr komplexer Vorgang darstellt.

Für die Regulation des intracellulären Calciums, das unmittelbar für die Kontraktion verantwortlich ist, hat man durch Versuche an isolierten subcellulären Strukturen, Bestimmung der Markierbarkeit des cellulären Calciums mit Isotopen-Methoden, elektrophysiologische Studien, folgende Hypothese entwickelt (WOOD et al. 1969): Die Depolarisation der Zellmembran bedingt einen starken Calcium-Influx aus dem Extracellulärraum und setzt gleichzeitig Calcium aus intracellulären Speichern frei. Die intracelluläre Calciumkonzentration steigt dadurch auf maximal ca. $10^{-5}M$ und aktiviert nun die kontraktile Elemente, was sich als Kontraktion äußert. Während die intracelluläre Calciumkonzentration ansteigt, wird bereits, abhängig von ihrer Stärke, Calcium aus dem Myoplasma in das sarkoplasmatische Retikulum eliminiert. Sobald die intracelluläre Calcium-Konzentration - sowohl durch Elimination über die Zellmembran als auch durch Rückbindung an intracelluläre Strukturen - den Wert von ca. 5×10^{-7} unterschreitet, tritt eine Erschlaffung der Myofibrillen ein.

Als Konsequenz ergibt sich aus den obigen Überlegungen, daß das kontraktionsauslösende Calcium in mehreren Fraktionen in der Zelle vorliegen sollte. Dies steht in Übereinstimmung mit den in dieser Untersuchung erhaltenen Ergebnissen. Darüberhinaus zeigen die differierenden Geschwindigkeiten für die Aufnahme und Abgabe in den Kompartimenten K_2 und K_3 , daß zwischen diesen Fraktionen keine einfache Wechselwirkung zu bestehen scheint. Wahrscheinlich wird das von einer Stelle freigesetzte Calcium nicht unmittelbar wieder an diese zurückgebunden.

Da der Calcium-Umsatz des Herzens durch zahlreiche Einzelgrößen verändert werden kann, wurden bei den Experimenten nicht nur z.B. Temperatur, Untersuchungsdauer und Frequenz konstant gehalten, sondern auch besonders darauf geachtet, daß die Präparate von gleichbleibender Qualität waren. Aufgrund der konstanten Versuchsbedingungen darf vorausgesetzt werden, daß während der Dauer der Experimente sich der Calcium-Haushalt nicht signifikant änderte, so daß durch Extrapolation der ^{45}Ca -Entladekinetik auf das Ende der Aufladeperiode gleichzeitig die ^{45}Ca -Aufladekinetik ermittelt werden konnte.

Die Untersuchungen ergaben drei kinetisch differierende Kompartimente des cellulären Calciums. Das Vorhandensein mehrerer Kompartimente wurde bereits von anderen Autoren

festgestellt (WINEGRAD et al. 1967; LANGER 1964; LANGER et al. 1963, 1967; SHELBURNE et al. 1967; TEIGER et al. 1967; BAILEY et al. 1968). Ein viertes Kompartiment bildet ein nicht am Austausch mit ^{45}Ca teilnehmender weiterer Teil des im Herzen vorhandenen Calciums. Bei vier verschiedenen extracellulären Calcium-Konzentrationen blieb der Calcium-Gehalt im Kompartiment K_1 konstant. Die geringe, aber konzentrationsabhängige Erhöhung in K_3 war statistisch nicht signifikant. Die stärksten Veränderungen wurden im Kompartiment K_2 gesehen, das zwischen 0,45 und 3,6 mM/l $[\text{Ca}]_e$ die doppelte Größe annahm.

Da das insgesamt am Austausch teilnehmende Calcium mit steigender extracellulärer Calcium-Konzentration zwischen 0,45 und 3,6 mM/l $[\text{Ca}]_e$ nur um etwa 50 % erhöht wurde, der endogene Calcium-Gehalt aber um über 300 % anstieg, nahm das nicht austauschbare Kompartiment K_4 erheblich zu. Während es bei der niedrigen extracellulären Calcium-Konzentration (0,45 mM/l $[\text{Ca}]_e$) nur 2 % vom Gesamt-Calcium ausmachte, stieg sein Anteil bei der höchsten geprüften Calcium-Konzentration (3,6 mM/l $[\text{Ca}]_e$) auf 68 %. Das bedeutet, daß bei Erhöhung der extracellulären Calcium-Konzentration das in den Herzmuskel aufgenommene Calcium nicht komplett am ^{45}Ca -Austausch teilnimmt, sondern in cellulären Speichern aufgenommen wird.

In den vorliegenden Versuchen wurde jedoch die Kinetik der Aufnahme in die Calcium-Fractionen nicht bestimmt, weil die Herzmuskelfasern bereits durch inaktive Äquilibration vor Zugabe von ^{45}Ca ins Gleichgewicht gebracht worden waren. Für Calcium kann, ebenso wie für alle anderen Kompartimente, keine morphologische Lokalisation vorgenommen werden. Allerdings kann aus der raschen Austauschgeschwindigkeit im Kompartiment K_1 unter Berücksichtigung des mit Dextranblau erfaßten Vasalraumes geschlossen werden, daß es sich hierbei um das im Extracellulärraum und evtl. in der äußeren Zellmembran vorhandene Calcium handelt. Die Messung der Austauschgeschwindigkeiten der Kompartimente K_2 und K_3 zeigt, daß keine Abhängigkeit von der Höhe der extracellulären Calcium-Konzentration besteht. Dies legt den Schluß nahe, daß trotz Erhöhung des Calcium-Gradienten keine Steigerung der Geschwindigkeit des transmembranösen Calcium-Austausches stattfindet. Aufgrund der Messung der mechanischen Parameter liegt eine Zunahme sowohl der Kontraktions- als auch der Erschlaffungsgeschwindigkeit vor. Es sollte daher erwartet werden, daß eine Beschleunigung der Calcium-Freisetzung und -Elimination erfolgte, die allerdings bei dem gewählten methodischen Vorgehen nicht erfaßt werden konnte. Jedoch liegt der mecha-

nische Parameter in einer der Zunahme des Calcium-Gehaltes in K_2 vergleichbaren Größenordnung. Unter physiologischen Bedingungen scheint daher eine Veränderung der Kontraktionskraft mit einer gleichsinnigen Veränderung des Kompartiments K_2 verbunden zu sein. Unter pharmakologischen Bedingungen wurde jedoch eine Erhöhung der Kontraktionskraft durch Herzglycoside auf eine Steigerung des Calcium-Gehaltes in K_3 zurückgeführt (KLAUS u. KREBS 1974). Daraus geht hervor, daß eine Steigerung der Kontraktionskraft durch unterschiedliche Veränderungen im myocardialen Calcium-Haushalt hervorgerufen werden kann.

L i t e r a t u r :

- 1) BAILEY, L.E. and P.E. DRESEL: Correlation of contractile force with a calcium pool in the isolated cat heart. J. Gen. Physiol. 52, 969-982 (1968).
- 2) GROSSMANN, A. and R.E. FURCHGOTT: The effects of various drugs on calcium exchange in the isolated guinea-pig left auricle. J. Pharmacol. exp. Ther. 145, 162-172 (1964).
- 3) HOLLAND, W.C. and A. SEKUL: Influence of K^+ and Ca^{++} on the effect of ouabain on ^{45}Ca entry and contracture in rabbit atria. J. Pharmacol. exp. Ther. 133, 288-294 (1961).
- 4) KAVALER, E: Membrane depolarization as a cause of tension development in mammalian ventricular muscle. Am. J. Physiol. 197, 968-970 (1959).
- 5) KAVALER, E: Uniformity of the contractile response of ventricular muscle in high-calcium Tyrode solution. Nature (Lond.) 196, 1104-1106 (1962).
- 6) KLAUS, W.: Comments on the role of cellular calcium in digitalis action. In: Factors influencing

myocardial contractility. Edit. R. D. Tanz, F. Kavalier and J. Roberts, Acad. Press, New York 1967, p. 533-540.

- 7) KLAUS, W. und R. KREBS: Kinetische Analyse der Calcium-Kompartimente im Meerschweinchenherzen unter Kontrollbedingungen und Strophantineinwirkung. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 283, 277-292 (1974).
- 8) KREBS, R., W. KLAUS u. Ch. MENZ: Kompartiment-Analyse des Calcium-Umsatzes im isolierten Meerschweinchenherzen. Arch. Pharmacol. 266, 377-378 (1970).
- 9) KREBS, R.: Über einige zelluläre Grundlagen der positiv inotropen Wirkung von Herzglycosiden, Katecholaminen und Methylxanthinen. Hyppokrates 41, 354-365 (1970).
- 10) LANGER, G.A.: Kinetic studies of calcium distribution in ventricular muscle of the dog. Circulation Res. 15, 393-405 (1964).
- 11) LANGER, G.A.: Ion fluxes in cardiac excitation and contraction and their relation to myocardial contractility. Physiol. Rec. 48, 708-757 (1968).

- 12) LANGER, G.A. and A.J. BRADY: Calcium flux in the mammalian ventricular myocardium. J. Gen. Physiol. 46, 703-719 (1963).
- 13) LANGER, G.A. and S.D. SERENA: Relationship of calcium exchange to changes in length, tension, and work in heart muscle. Am. J. Physiol. 213, 1125-1130 (1967).
- 14) LÜLLMANN, H. and W.C. HOLLAND: Influence of ouabain on an exchangeable calcium fraction, contractile force, and resting tension of guinea-pig atria. J. Pharmacol. exp. Ther. 137, 186-192 (1962).
- 15) MORAD, M. and W. TRAUTWEIN: The effect of the duration of the action potential on an contraction in the mammalian heart muscle. Pflügers Arch. 299, 66-82 (1968).
- 16) NIEDERGERKE, R.: The rate of action of Calcium ions on the contraction of the heart. J. Physiol. (Lond.) 158, 506-515 (1957).
- 17) NIEDERGERKE, R.: Movements of Ca in frog heart ventricles at rest and during contractions. J. Physiol. (Lond.) 167, 515-550 (1963).

- 18) RESCIGNO, A. und G. SEGRE: La cinetica dei farmaci e dei traccianti radioattivi. Torino: P. Boringhieri (1961). .
- 19) REUTER, H.: The dependence of slow inward current in Purkinje fibres on the extracellular calcium concentration. J. Physiol. (Lond.) 192, 479-492 (1967).
- 20) SHELburnE, J.C., S.D. SERENA, and G.A. LANGER: The rate-tension staircase in rabbit ventricular muscle: relation to ionic exchange. Am. J. Physiol. 213, 1115-1124 (1967).
- 21) SOLOMON, A.K.: Compartmental methods of kinetic analysis. In: Mineral Metabolism, Edit. Comar, C.L. and F. Dronner, Acad. Press, New York 1960, sec. A, vol. 1, p. 119-167.
- 22) TEIGER, D.G. and A. FARAH: Ca movements in resting and stimulated isolated rabbit atria. J. Pharmacol. exp. Ther. 157, 8-18 (1967).
- 23) WINEGRAD, S. and A.M. SHANES: Ca flux and contractility in guinea-pig atria. J. Gen. Physiol. 45, 371-394 (1962).

- 24) WOOD, E.H., R.L. HEPPNER, and S. WEIDMANN:
Inotropic effects of electric currents. Cir-
culation Res. 24, 409-445 (1969).

Z u s a m m e n f a s s u n g:

An isolierten, isovolämisch (10 ml/min) perfundierten Meerschweinchenherzen (25°C , 2,6 Hz) wurden Funktion, Wasser- und Elektrolythaushalt gemessen, sowie eine kinetische Analyse der Ca-Kompartimente (mittels ^{45}Ca) durchgeführt.

1. Bei Steigerung der extracellulären Calciumionen-Konzentration von 0,45 über 0,9, 1,8 auf 3,6 mM/l stieg der intraventrikuläre Druck von 53 mm Hg auf 128 mm Hg an. Die Kontraktionsgeschwindigkeit wurde im gleichen Bereich von 413 mm Hg/sec auf 1491 mm Hg/sec, die Erschlaffungsgeschwindigkeit von 263 mm Hg/sec auf 1329 mm Hg/sec erhöht.
2. Der Wassergehalt (80 %) und der Inulinraum (ca. 34 %) wurden durch steigende extracelluläre Calciumionen-Konzentrationen nicht beeinflusst. Der K^{+} - und Na^{+} -Gehalt im Herzmuskelgewebe zeigte ein komplementäres Verhalten.
3. Die Bestimmung des Ca-Netto-Gehalts des Herzens ergab, daß der Ca-Netto-Gehalt des linken Ventrikels signifikant niedriger im Vergleich zum rechten Ventrikel lag.
4. Bei der kinetischen Analyse des Ca-Haushaltes zeigte sich bei allen geprüften Bedingungen das Vorhandensein von drei einfach-exponentiellen

Prozessen. Mit steigender $[Ca]_e$ wurde der Ca-Gehalt in den Kompartimenten K_2 und K_3 erhöht, dagegen in K_1 nicht verändert. Da jedoch der Ca-Netto-Gehalt im Vergleich zur ^{45}Ca -Aufnahme in beide Kompartimente sehr viel stärker anstieg, nahm die aufgenommene ^{45}Ca -Menge mit steigender $[Ca]_e$ relativ ab, bzw. die nicht austauschbare Ca-Fraktion stieg von 0,039 $\mu M/g$ bei 0,45 mM/l $[Ca]_e$ auf das 100-fache (3,29 $\mu M/g$ bei 3,6 mM/l $[Ca]_e$). Die Geschwindigkeiten des ^{45}Ca -Austausches wurden unter den angegebenen Versuchsbedingungen weder für die Aufnahme noch für die Abgabe von Ca verändert.

Lebenslauf

Ich, Abbas Sadat-Khonsari, wurde am 24.3.1935 in Teheran als Sohn des Kaufmanns Hassan Sadat-Khonsari und seiner Frau Fatemeh, geb. Rasech-Afshar, geboren. In Teheran besuchte ich von 1943 bis 1951 die Volksschule und von 1951 bis 1957 die Adib-Oberrealschule, wo ich im Mai 1957 die Reifeprüfung bestand.

Mein Studium begann ich im WS 1959/60 an der Universität des Saarlandes in Saarbrücken, wo ich zunächst naturwissenschaftliche Fächer belegte. Im SS 1962 nahm ich das Medizinstudium auf und bestand im selben Jahr die Naturwissenschaftliche Vorprüfung.

Weiterhin studierte ich an der Universität des Saarlandes in Homburg, an der Friedrich Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg und der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Dort legte ich im Oktober 1966 die Ärztliche Vorprüfung ab und bestand im Juli 1970 die Ärztliche Prüfung.

Ab September 1970 war ich als Medizinalassistent tätig. Meine Arbeit für die Dissertation nahm ich im Mai 1971 im Pharmakologischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz auf. Seit August 1972 bin ich als Assistenzarzt für Anästhesie in Koblenz beschäftigt.

